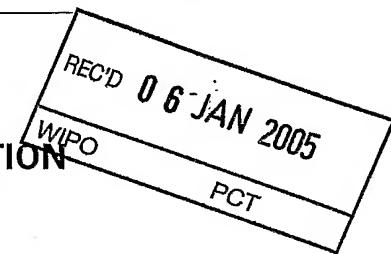


7055
PCT/EP200 4 / 0 1 3 6 6 2

01.12.2004

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION



COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/line

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservez à l'INPI

1er dépôt

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

perfa

N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE 24 DEC 2003 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0315402 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 24-12-2003 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09
Vos références pour ce dossier (facultatif) BFF 03P0409		
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés acides de quinoline et leurs applications en thérapeutique.		
4 DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		MERCK SANTE
Prénoms		
Forme juridique		Société par actions simplifiée
N° SIREN		572028033
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	37, Rue Saint-Romain
	Code postal et ville	69008 LYON
	Pays	FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)
Adresse électronique (facultatif)		
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**
**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2**

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE **24 DEC 2003**
LIEU **75 INPI PARIS 34 SP**
N° D'ENREGISTREMENT **0315402**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 030103

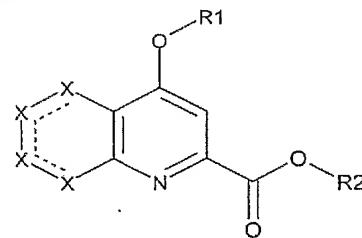
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		CABINET LAVOIX	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	2 Place d'Estienne d'Orves	
	Code postal et ville	75441 PARIS CEDEX 09	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01 53 20 14 20	
N° de télécopie (facultatif)		01 48 74 54 56	
Adresse électronique (facultatif)		brevets@cabinet-lavoix.com	
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Ph. BLOT n° 98-0404 	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de quinoline dans le traitement de pathologies associées à une hyperglycémie et/ou au syndrome d'insulinorésistance, en particulier le diabète non-insulinodépendant ou de type II.

5 Les kynurénines représentent la voie principale du métabolisme du tryptophane. T.W. Stone et al. ont émis l'hypothèse des rôles possibles des kynurénines dans le diabète (T.W. Stone et al., *Nature Reviews*, vol.1, August 2002, p.609-620), sans suggérer toutefois l'utilisation de dérivés de quinoline à titre d'agents anti-diabétiques.

10 Par ailleurs, D. Edmont et al. ont décrit l'effet antidiabétique des dérivés 2-carboxyguanidine de la quinoline (D. Edmont et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol.10, 16, 2000, 1831-1834). Cependant, l'effet antidiabétique de dérivés de quinoline ne possédant pas de groupement carboxyguanidine n'est pas suggéré.

15 La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de formule générale (I) suivante pour fabriquer un médicament pour prévenir et/ou traiter les pathologies associée à une hyperglycémie :



(I)

20

dans laquelle :

X représente indépendamment les uns des autres un atome de carbone, un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ; lorsque X représente un atome de carbone, il peut être éventuellement substitué par un groupement choisi parmi :
 25 Alkyle, Alkényle, Alkynyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, Aryle, -AlkyleAryle, -Hétéroaryle, -CN, Halogène, -O Aryle, -OHétéroaryle, Cycloalkyle, Hétérocyclyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, , -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ;

ou 2 atomes de carbone adjacents peuvent former un cycle aromatique fusionné au noyau aryle.

R1 et R2, identiques ou différents représentent indépendamment un
5 groupement choisi parmi :

- Hydrogène,

- Alkyle, Alkényle, Alkynyle, chacun éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -O Aryle, -OHétéroaryle, -OHétrocycloalkyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle,
10 -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; où :

Aryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi : -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -OAlkyle,
15 -Alkyle-C(=O)OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OH, -OAlkyleAryle, Hétérocycloalkyle, -NRR', -OH, -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; -O Aryle, perhaloalkyle, -COOH, COOR ;

Hétéroaryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Halogène, -COOH, COOR, Hétérocycloalkyle ;
20 Hétérocycloalkyle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs Alkyle, = O ;

- Cycloalkyle ou Hétérocycloalkyle, chacun éventuellement et indépendamment substitué par alkyle, alkoxy ;

- Aryle ou Hétéroaryle, chacun éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OAlkyle, -OAlkyleAryle, Hétérocycloalkyle ; -NRR', -OH, -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; -O Aryle, perhaloalkyle, -COOH, COOR ;

R et R' sont choisis parmi H, Alkyle ;

30

---- représente une simple ou une double liaison ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

De préférence, chacun des X représente un atome de carbone ; de préférence, chacun des X représente un atome de carbone éventuellement substitué par un atome d'halogène ; de préférence, le carbone en position 6 du cycle quinoline est substitué par un atome d'halogène, de préférence le fluor ;

5

Lorsque R1 et/ou R2 représentent -Alkyle, -Alkényle, -Alkynyle, ils sont de préférence éventuellement substitués par -CN, Halogène, -O Aryle, -OHétéroaryle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -COOH, -C(=O) Aryle, -C(=O) Cycloalkyle, -C(=O) O Alkyle, -C(=O) NRR', biAryle ou -Aryle, où 10 Aryle est éventuellement substitué par -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -O Alkyle, -Alkyl-C(=O) O Alkyle, -AlkyleCOOH, -O Alkyle Aryle, Hétérocycloalkyle.

De préférence, R1 représente -Alkyle, -Alkényle, -Alkynyle, -Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -Alkyle Aryle, -Aryle, -Hétéroaryle, éventuellement substitués, 15 comme définis ci-avant ou ci-après.

De préférence, R1 représente -Alkyle ou -Alkényle, éventuellement substitués, comme définis ci-avant ou ci-après.

20 De préférence, R1 représente -Alkyle ou Alkényle, de préférence -Alkyle, éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : -CN, Aryle, Hétérocycloalkyle, Biaryle, Halogène, -C(=O)- Aryle, -O Aryle, -C(=O)- Alkyle, Cycloalkyle, -C(=O)- Alkyle, -COOH, -OHétéroaryle, -C(=O) NRR', -C(=O) Cycloalkyle, -OHétérocycloalkyle ;

25 où Aryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs Halogène, -CN, -O Alkyle Aryle, -Aryle, -Alkyle, -O Alkyle, Hétérocycloalkyle, -Alkyle-C(=O)-OH, -Alkyle-C(=O) O Alkyle ;

Hétéroaryle est éventuellement substitué par Hétérocycloalkyle, Halogène, -COOH.

30 Hétérocycloalkyle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi =O, Alkyle.

De préférence, R1 représente -Alkyle ou -Alkényle, où le carbone en α de l'atome d'oxygène est substitué par -COOH, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR',

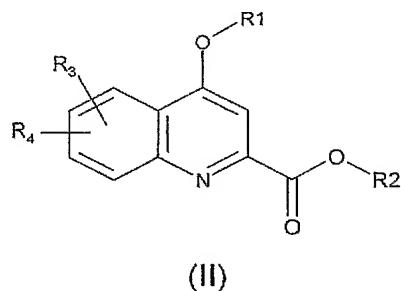
où -Alkyle, -Aryle, sont éventuellement substitués comme définis ci-dessus ou ci-après, et RR' sont définis comme ci-dessus ou ci-après.

De préférence, R1 représente -Alkyle ou -Alkényle, chacun éventuellement substitué par Halogène, -OHétéroaryle ou -C(=O)Aryle, où Aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs -OAlkyle et Hétéroaryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs -COOH, Halogène.

De préférence, R2 représente un atome d'hydrogène ou groupe Alkyle, de préférence méthyle.

De préférence, R et R' représentent un atome d'hydrogène ou radical méthyle ou éthyle.

De préférence, les composés de formule (I) sont représentés par la formule générale (II) suivante :



dans laquelle R1, R2 sont tels que définis ci-dessus et

R3 et R4, identiques ou différents, représentent indépendamment les groupements choisis parmi Alkyle, Alkényle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, Aryle, -AlkyleAryle, -Hétéroaryle, -CN, Halogène, -OArlye, -OHétéroaryle, Cycloalkyle, Hétérocyclyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)OArlye, -NRR', -S(O)_pR, où p représente 0, 1 ou 2, ou

R3 et R4 peuvent aussi former ensemble un hétérocycle adjacent au cycle phényle,

ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

De préférence, R3 et R4 représentent H, -OAlkyle et/ou un atome d'halogène, de préférence halogène en position 6 ; de préférence, R3 et/ou R4 représentent le fluor, H.

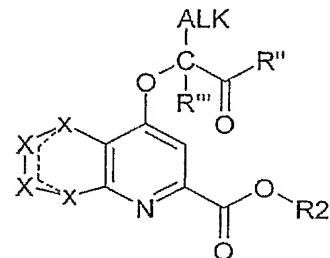
Lorsque R3 et R4 forment ensemble un hétérocycle adjacent au cycle 5 phényle, ils peuvent notamment représenter le cycle -O-(CH₂)_n-O-, n étant un entier allant de 1 à 4.

Les composés de formule (I) dans laquelle :

X, R2 sont définis comme ci-avant et

R1 représente -Alkyle où le carbone en α de l'atome d'oxygène est substitué par 10 -COOH, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', où -Alkyle, -Aryle, sont éventuellement substitués comme définis ci- avant ou ci-après, et RR' sont définis comme ci-avant ou ci-après, représentent un intérêt tout particulier et font partie de la présente invention en tant que tels.

15 Ils sont représentés par la formule générale (III) suivante :



(III)

où

X, R2, R, R', —— sont définis comme ci-avant ;

20 ALK représente un radical -Alkyle ou -Alkényle éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -O Aryle, -OHétéroaryle, -OHétéricycloalkyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, -NRR', -S(O)_pR, où p 25 représente 0, 1 ou 2 ;

R '' est choisi parmi -OH, -Alkyle, -Aryle, -Cycloalkyle, -OAlkyle, -NRR', où :

Alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -O Aryle, -OHétéroaryle, -OHétéricycloalkyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, 5 -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; et Aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi : -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OH, -OAlkyleAryle, Hétérocycloalkyle, -NRR', -OH, -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2, -O Aryle, perhaloalkyle, -COOH, COOR ;

10 Hétéroaryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Halogène, -COOH, Hétérocycloalkyle ; Hétérocycloalkyle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs Alkyle, = O ;

15 R''' est H, -Alkyle ou -Alkényle éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -O Aryle, -OHétéroaryle, -OHétéricycloalkyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 20 ou 2 ;

ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

25 Dans la formule générale (III), de préférence, X, R2 sont définis comme ci-avant,

R " représente -OH, Alkyle, Aryle, Cycloalkyle, -OAlkyle, -NRR' où Aryle est éventuellement substitué par -O-AlkyleAryle, -OAlkyle, Alkyle, Aryle, Halogène ;

30 ALK représente Alkyle éventuellement substitué par Aryle ; R''' représente H ; X représentent chacun un atome de carbone, éventuellement substitué par un atome d'halogène, de préférence le fluor ; encore plus préférentiellement en position 6 du cycle quinoline ;

R2 représente H ou un radical Alkyle, de préférence méthyle.

Les composés de formule (I) peuvent être notamment choisis parmi :

4-(1,3-benzothiazol-2-ylméthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
5 4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-éthoxy-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-méthoxyquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[(3-méthylbut-2-en-1-yl)oxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
10 4-(cyanométhoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(2-chloroéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(2-amino-2-oxoéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(allyloxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(pentyloxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
15 4-[2-(4-chlorophényl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(2-oxo-2-phényléthoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(4-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(2-phényléthoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(2-phénoxyéthoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
20 6-fluoro-4-(3-phénylpropoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(2-biphényl-4-yl-2-oxoéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(4-méthylphényl)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(1-adamantyl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
25 6-fluoro-4-[2-(4-fluorophényl)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(3,4-dichlorophényl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(3-méthoxyphényl)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[4-(4-chlorophénoxy)butoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
30 6-fluoro-4-[2-(3-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(4-bromophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-{[5-(4-fluorophénoxy)pentyl]oxy}quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(4-cyanophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

6-fluoro-4-{2-[(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]éthoxy} quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-{2-[4-(3-méthoxy-3-oxopropyl)phénoxy]éthoxy} quinoline-2-carboxylate de méthyle
5 6-fluoro-4-[2-(1-naphthyloxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-{2-[2-(benzyloxy)phényl]-2-oxoéthoxy}-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(2-naphthyloxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
10 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(2,3-diméthylphénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
15 6-fluoro-4-{2-[4-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)phényl]éthoxy} quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-{2-[4-(benzyloxy)phényl]-2-oxoéthoxy}-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
20 6-fluoro-4-[(1-méthylhexyl)oxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(3-chloropropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(3-chloro-2-méthylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(1-éthylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[(1-méthylhexyl)oxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
25 4-[2-(2,4-diméthoxyphényl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(3,3-diméthyl-2-oxobutoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(3-phénoxypropoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
Acide 4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
30 30 Acide 4-(1,3-benzothiazol-2-ylméthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-éthoxy-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4,4'-(2E)-but-2-ene-1,4-diylbis(oxy)]bis(6-fluoroquinoline-2-carboxylique)
Acide 6-fluoro-4-[(3-méthylbut-2-en-1-yl)oxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique

4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-méthoxyquinoline-2-carboxylate de sodium
Acide 4-(cyanométhoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(2-chloroéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(2-amino-2-oxoéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
5 Acide 4-(allyloxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(3-chloropropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(3-chloro-2-méthylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-(pentyloxy)quinoline-2-carboxylique
Acide 4-(cyclohexylméthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
10 Acide 6-fluoro-4-[2-(4-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-(2-phényléthoxy)quinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-(3-phénylpropoxy)quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(1-adamantyl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-[2-(4-fluorophényle)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylique
15 Acide 6-fluoro-4-[2-(3-méthoxyphényle)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[4-(4-chlorophénoxy)butoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-[2-(3-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(4-bromophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-{[5-(4-fluorophénoxy)pentyl]oxy}quinoline-2-carboxylique
20 Acide 4-[2-(4-cyanophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-{2-[(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]éthoxy} quinoline-2-carboxylique
Acide 4-{2-[4-(2-carboxyethyl)phénoxy]éthoxy}-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylique
25 Acide 4-(1-carboxy-3-phénylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(2,3-diméthylphénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(3,4-diméthoxyphényle)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères
30 et les sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus préférentiellement, les composés de formule (I) peuvent être choisis parmi :

- Acide 4-(4-bromo-2-fluoro-benzyl)oxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique

- Acide 4-(benzothiazol-2-ylméthoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- Acide 4-éthoxy-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- Acide 4-(4-bromo-2-fluoro-benzyloxy)-6-méthoxy-quinoline-2-carboxylique (sel de sodium)
- 5 - Acide 4-((E)-4-[(2-carboxy-6-fluoro-4-quinolinyl)oxy]-2-butenyl)oxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
- Acide 6-fluoro-4-(3-méthyl-but-2-enyloxy)-quinoline-2-carboxylique
- Acide 4-(2'-cyano-biphényl-4-ylméthoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- 10 - Acide 4-[2-(3,4-Diméthoxy-phenyl)-2-oxo-ethoxy]-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- 4-(3-Chloro-propoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Chloro-2-méthyl-propoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylate de méthyle

15 ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

20 Selon la présente invention, les radicaux Alkyle représentent des radicaux hydrocarbonés saturés, en chaîne droite ou ramifiée, de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence de 1 à 5 atomes de carbone.

On peut notamment citer, lorsqu'ils sont linéaires, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle, hexadécyle, et octadécyle.

25 On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés ou substitués par un ou plusieurs radical alkyle, les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-éthylhexyle, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylpentyle et 3-méthylheptyle.

Les radicaux Alkoxy selon la présente invention sont des radicaux de formule -O-Alkyle, l'alkyle étant tel que défini précédemment.

30 Parmi les atomes d'Halogène, on cite plus particulièrement les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence le fluor.

Les radicaux Alkényle représentent des radicaux hydrocarbonés, en chaîne droite ou linéaire, et comprennent une ou plusieurs insaturations éthyléniques. Parmi les radicaux Alkényle, on peut notamment citer les radicaux allyle ou vinyle.

Les radicaux Alkynyle représentent des radicaux hydrocarbonés, en chaîne droite ou linéaire, et comprennent une ou plusieurs insaturations acétyléniques. Parmi les radicaux Alkynyle, on peut notamment citer l'acétylène.

Le radical Cycloalkyle est un radical hydrocarboné mono-, bi- ou tri- cyclique saturé ou partiellement insaturé, non aromatique, de 3 à 10 atomes de carbone, tel que notamment le cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou adamantyle, ainsi que les cycles correspondants contenant une ou plusieurs insaturations.

Aryle désigne un système aromatique hydrocarboné, mono ou bicyclique de 6 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux Aryle, on peut notamment citer le radical phényle ou naphtyle, plus particulièrement substitué par un moins un atome d'halogène..

Parmi les radicaux -AlkyleAryle, on peut notamment citer le radical benzyle, ou phénétyle.

Les radicaux Hétéroaryles désignent les systèmes aromatiques comprenant, un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, mono ou bicyclique, de 5 à 10 atomes de carbone. Parmi les radicaux Hétéroaryles, on pourra citer le pyrazinyle, le thiényle, l'oxazolyle, le furazanyle, le pyrrolyle, le 1,2,4-thiadiazolyle, le naphthyridinyle, le pyridazinyle, le quinoxalinyle, le phtalazinyle, l'imidazo[1,2-a]pyridine, l'imidazo[2,1-b]thiazolyle, le cinnolinyle, le triazinyle, le benzofurazanyle, l'azaindolyle, le benzimidazolyle, le benzothiényle, le thiénopyridyle, le thiénopyrimidinyle, le pyrrolopyridyle, l'imidazopyridyle, le benzoazaindole, le 1,2,4-triazinyle, le benzothiazolyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, le triazolyle, le tétrazolyle, l'indolizinyle, l'isoxazolyle, l'isoquinolinyle, l'isothiazolyle, l'oxadiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le purinyle, le quinazolinyle, le quinolinyle, l'isoquinolyle, le 1,3,4-thiadiazolyle, le thiazolyle, le triazinyle, l'isothiazolyle, le carbazolyle, ainsi que les groupes correspondants issus de leur fusion ou de la fusion avec le noyau phényle. Les groupes Hétéroaryle préférés comprennent le thiényle, le pyrrolyle, le quinoxalinyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, l'isoxazolyle, l'isothiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le quinazolinyle, le quinolinyle, le thiazolyle, le carbazolyle, le thiadiazolyle, et les groupes issus de la fusion avec un noyau phényle, et plus particulièrement le quinolynyle, le carbazolyle, le thiadiazolyle.

Les radicaux Hétérocycloalkyles désignent les systèmes mono ou bicycliques, saturés ou partiellement insaturés, non aromatiques, de 5 à 10 atomes de carbone, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O ou S. Parmi les Hétérocycloalkyles, on peut notamment citer l'époxyéthyle, l'oxiranyle, l'aziridinyle, le tétrahydrofuranyle, le dioxolanyle, le pyrrolidinyle, le pyrazolidinyle, l'imidazolidinyle, le tétrahydrothiophényle, le dithiolanyle, le thiazolidinyle, le tétrahydropsyranyle, le dioxanyle, le morpholinyle, le pipéridyle, le pipérazinyle, le tétrahydrothiopyranyle, le dithianyle, le thiomorpholinyle, le dihydrofuranyle, le 2-imidazolinyle, le 2,-3-pyrrolinyle, le pyrazolinyle, le dihydrothiophényle, le dihydropyranyle, le pyranyle, le tétrahydropyridyle, le dihydropyridyle, le tétrahydropsyrnidinyle, le dihydrothiopyranyle, et les groupes correspondants issus de la fusion avec un noyau phényle, et plus particulièrement les cycles morpholinyle, dioxalanyle, benzothiazolidinyle, pyrrolidinyle, benzopyrrolidinyle.

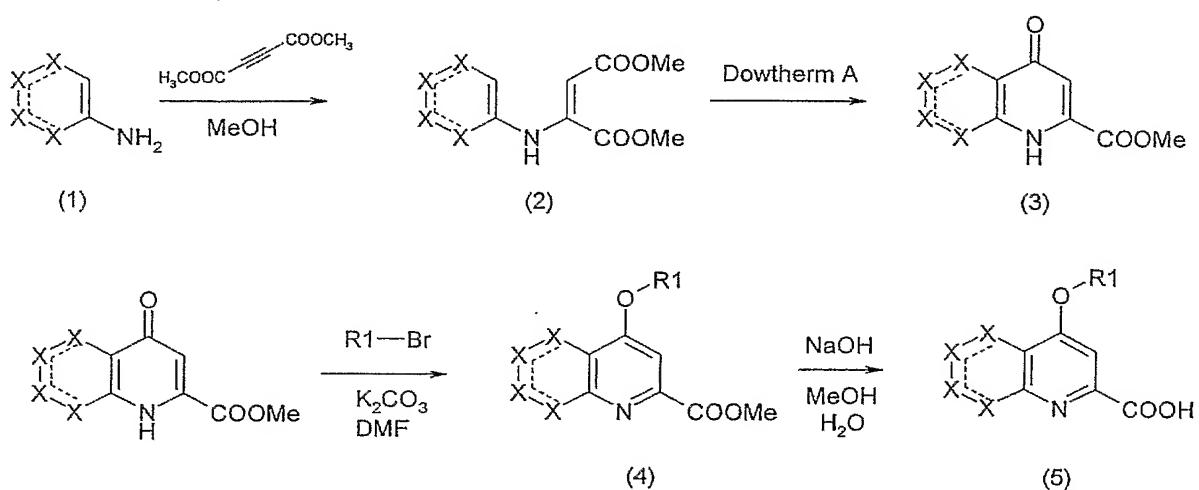
L'expression « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence aux sels d'addition acide relativement non toxiques, inorganiques et organiques, et les sels d'addition de base, des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification des composés. En particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Parmi les exemples de sels d'addition acide on trouve les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, valerate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, méthylènebis-b-hydroxynaphtoates, acide gentisque, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexyl sulfamates et quinateslaurylsulfonate, et analogues. (Voir par exemple S.M. Berge et al. « Pharmaceutical Salts » *J. Pharm. Sci.*, 66 :p.1-19 (1977) qui est incorporé ici en référence). Les sels d'addition acide peuvent également être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme acide avec une base organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Les sels d'addition acide comprennent les sels aminés et métalliques. Les sels

métalliques adaptés comprennent les sels de sodium, potassium, calcium, baryum, zinc, magnésium et aluminium. Les sels de sodium et de potassium sont préférés. Les sels d'addition inorganiques de base adaptés sont préparés à partir de bases métalliques qui comprennent hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, 5 hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc. Les sels d'addition aminés de base adaptés sont préparés à partir d'amines qui ont une alcalinité suffisante pour former un sel stable, et de préférence comprennent les amines qui sont souvent utilisées en chimie médicinale en raison de leur faible 10 toxicité et de leur acceptabilité pour l'usage médical : ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaïne, diéthanolamine, procaïne, N-benzyl-phénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, hydroxyde de tétraméthylammonium, triéthylamine, dibenzylamine, éphénamine, 15 dehydroabietylamine, N-ethylpiperidine, benzylamine, tétra-méthylammonium, tétraéthylammonium, méthylamine, diméthylamine, triméthyl-amine, éthylamine; acides aminés de base, par exemple lysine et arginine, et dicyclohexylamine, et analogues.

20 L'invention se rapporte également aux formes tautomères, aux énantiomères, diastéréoisomères, épimères et aux sels organiques ou minéraux des composés de formule générale (I).

Les composés de l'invention de formule (I) définis tels que précédemment possédant une fonction suffisamment acide ou une fonction suffisamment 25 basique ou les deux, peuvent inclure les sels correspondants d'acide organique ou minéral ou de base organique ou minérale pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de toute méthode connue en soi de et/ou à la portée de l'homme 30 du métier, notamment celles décrites par Larock dans *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, ou par application ou adaptation des procédés décrits dans les exemples qui suivent, ou encore, plus particulièrement, selon la méthode suivante décrite dans *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10(16), 2000, 1831-34 :

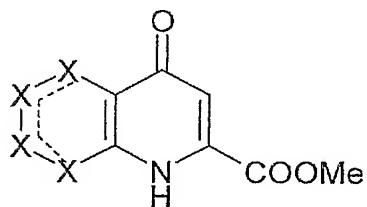


Schema 1

Le composé (1) est condensé sur l'acétylène dicarboxylate par chauffage en milieu alcoolique, préférentiellement le méthanol. Le composé (2) obtenu est cyclisé à reflux dans un solvant tel que le diphenyl éther ou le dowtherm A. Le composé (3) obtenu est o-alkylé en milieu alcalin préférentiellement dans le DMF en présence de carbonate de potassium à 50° C puis l'ester (4) obtenu est saponifié préférentiellement par de la lessive de soude en milieu alcoolique.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₂ est différent de H sont alors obtenus par estérification de (4) avec l'alcool R₂-OH correspondant.

Selon un autre objet, la présente invention concerne donc également le procédé de préparation des composés de formule (III) précédemment décrits comprenant l'étape consistant en la mise en réaction d'un composé de formule (3)



15

(3)

où X, — sont tels que définis précédemment avec un composé de formule R1-Hal où Hal représente un atome d'halogène, et R1 est défini comme précédemment dans un solvant organique approprié, en milieu alcalin, à température comprise entre la température ambiante et la température

d'ébullition du solvant, et éventuellement, lorsque R2 est différent de méthyle, l'étape consistant à saponifier le produit obtenu, dans un solvant alcoolique, en présence d'une base, puis éventuellement, lorsque R2 est différent de H, l'étape consistant à estérifier le produit obtenu avec un alcool correspondant de formule 5 R2-OH, où R2 est défini comme précédemment, dans un solvant alcoolique, en milieu acide.

Eventuellement, ledit procédé peut également comprendre l'étape consistant à isoler le produit obtenu.

10 Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger les groupes fonctionnels réactifs, par exemples les groupes hydroxy, amino, imino, thio, carboxy, lorsqu'ils sont souhaités dans le produit final, pour éviter leur participation indésirable dans les réactions. Les groupes de protection traditionnels peuvent être utilisés conformément à la pratique standard, pour des 15 exemples voir T.W. Green et P.G.M. Wuts dans *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991 ; J.F.W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Le composé ainsi préparé peut être récupéré à partir du mélange de la réaction par les moyens traditionnels. Par exemple, les composés peuvent être 20 récupérés en distillant le solvant du mélange de la réaction ou si nécessaire après distillation du solvant du mélange de la solution, en versant le reste dans de l'eau suivi par une extraction avec un solvant organique immiscible dans l'eau, et en distillant le solvant de l'extrait. En outre, le produit peut, si on le souhaite, être encore purifié par diverses techniques, telles que la recristallisation, la 25 récipécitation ou les diverses techniques de chromatographie, notamment la chromatographie sur colonne ou la chromatographie en couche mince préparative.

Il sera apprécié que les composés utiles selon la présente invention puissent contenir des centres asymétriques. Ces centres asymétriques peuvent 30 être indépendamment en configuration R ou S. Il apparaîtra à l'homme du métier que certains composés utiles selon l'invention peuvent également présenter une isomérie géométrique. On doit comprendre que la présente invention comprend des isomères géométriques individuels et des stéréoisomères et des mélanges de ceux-ci, incluant des mélanges racémiques, de composés de formule (I) ci-

dessus. Ce type d'isomères peuvent être séparés de leurs mélanges, par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des techniques de chromatographie ou des techniques de recristallisation, ou ils sont préparés séparément à partir des isomères appropriés de leurs intermédiaires.

5 Aux fins de ce texte, il est entendu que les formes tautomériques sont comprises dans la citation d'un groupe donné, par exemple thio/mercaptop ou oxo/hydroxy.

Les sels d'additions acides sont formés avec les composés utiles selon l'invention dans lesquels une fonction de base tels qu'un groupe amino, 10 alkylamino ou dialkylamino est présente. Les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques, sont préférés. Les sels sélectionnés sont choisis de façon optimale pour être compatibles avec les véhicules pharmaceutiques habituels et adaptés pour l'administration orale ou parentérale. Les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention 15 peuvent être préparés par réaction de la base libre avec l'acide approprié, par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés soit en dissolvant la base libre dans de l'eau ou dans une solution aqueuse alcoolisée ou des solvants adaptés contenant l'acide approprié et en isolant le sel en évaporant 20 la solution, ou en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution. Parmi les acides adaptés pour l'usage dans la préparation de ces sels on trouve : acide chlorhydrique, acide bromhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique, divers acides carboxyliques et sulfoniques organiques, tels que acide 25 acétique, acide citrique, acide propionique, acide succinique, acide benzoïque, acide tartrique, acide fumarique, acide mandélique, acide ascorbique, acide malique, acide méthanesulfonique, acide toluène-sulfonique, acides gras, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzènesulfonate, benzoate, propionate de cyclopentane, digluconate, dodécylsulfate, bisulfate, butyrate, lactate, laurate, 30 sulfate de lauryle, malate, hydroiodide, 2-hydroxy-éthanesulfonate, glycéro-phosphate, picrate, pivalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phényl-propionate, thiocyanate, 2-naphtalene-sulfonate, undécanoate, nicotinate, hemisulfate, heptonate, hexanoate, camphorate, campthersulfonate et autres.

Les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir des sels par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition acide par traitement avec un alkali, par 5 exemple une solution de bicarbonate de sodium aqueuse ou une solution d'ammoniac aqueuse.

Les composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être 10 régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par le traitement avec un acide, par exemple un acide chlorhydrique.

Les sels d'addition de base peuvent être formés lorsque le composé utile selon l'invention contient un groupe carboxyle, ou un bioisostère suffisamment acide. Les bases qui peuvent être utilisées pour préparer les sels d'addition de 15 base comprennent de préférence celle qui produisent, lorsqu'elles sont associées à un acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les cations ne sont pas toxiques pour le patient dans les doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les effets inhibiteurs bénéfiques inhérents à la base libre ne soient pas annulés par les effets secondaires 20 imputables aux cations. Les sels pharmaceutiquement acceptables, comprenant ceux dérivés des sels de métal alcalino-terreux, dans la portée de l'invention comprennent ceux dérivés des bases suivantes : hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc, 25 ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzyléthylènediamine, chloroprocaïne, diéthanolamine, procaïne, N-benzylphénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxyméthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium et analogues.

Les composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement 30 préparés, ou formés pendant le processus de l'invention, sous forme de solvates (par exemple hydrates). Les hydrates des composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement préparés par la recristallisation d'un mélange de solvant aqueux/organique, en utilisant des solvants organiques tels que dioxane, tétrahydrofurane ou méthanol.

Les produits de bases ou les intermédiaires peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des procédés tels que décrits dans les Exemples de Référence ou leurs équivalents chimiques évidents.

5

Selon la présente invention, les composés de formule (I) présentent une activité hypoglycémiante. Ils peuvent réduire l'hyperglycémie, plus particulièrement l'hyperglycémie du diabète non-insulinodépendant.

L'insulinorésistance se caractérise par une réduction de l'action de l'insuline
10 (cf. Presse Médicale, 1997, 26 (n°14), 671-677) et est impliquée dans un nombre important d'états pathologiques, tel que le diabète et plus particulièrement le diabète non-insulinodépendant (diabète de type II ou NIDDM), la dyslipidémie, l'obésité, ainsi que certaines complications microvasculaires et macrovasculaires comme l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les processus inflammatoires,
15 la macroangiopathie, la microangiopathie, les rétinopathies et les neuropathies.

A ce sujet, on se rapportera par exemple à Diabète, vol 37, 1988, 1595-1607 ; *Journal of Diabetes And Its Complications*, 1998, 12, 110-119 ou Horm. Res., 1992, 38, 28-32.

20 Notamment, les composés de l'invention présentent une activité anti-hyperglycémique.

Les composés de formule (I) sont donc utiles dans le traitement des pathologies associées à une hyperglycémie.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de composés de
25 formule générale (I) pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et/ou traiter les pathologies associées à une hyperglycémie, plus particulièrement le diabète.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être
30 présentées sous des formes destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale, permuqueuse ou percutanée.

Elles seront donc présentées sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou flacons multi-doses, sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de capsules, de gélules, de pilules, de cachets, de poudres, de

suppositoires ou de capsules rectales, de solutions ou de suspensions, pour l'usage percutané dans un solvant polaire, pour l'usage permuqueux.

Les excipients qui conviennent pour de telles administrations sont les dérivés de la cellulose ou de la cellulose microcristalline, les carbonates alcalino-
5 terreux, le phosphate de magnésium, les amidons, les amidons modifiés, le lactose pour les formes solides.

Pour l'usage rectal, le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylèneglycol sont les excipients préférés.

10 Pour l'usage parentéral, l'eau, les solutés aqueux, le sérum physiologique, les solutés isotoniques sont les véhicules les plus commodément utilisés.

La posologie peut varier dans les limites importantes (0,5 mg à 1000 mg) en fonction de l'indication thérapeutique et de la voie d'administration, ainsi que de l'âge et du poids du sujet.

15 Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter. Les produits de départs utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les pourcentages sont exprimés en poids, sauf mention contraire.

20 Exemple 1 : Acide 4-éthoxy-6-fluoro quinolin-2-carboxylique

- Acide 2-(4-fluorophénylamino)-but-2-ènedioïque diméthyle ester :

Dans 500 ml de méthanol anhydre, sont introduits : 50 ml (0.51M) de 4-fluoroaniline (à 98%) puis, goutte à goutte, 70,5 ml (0,56M) d'acétylène dicarboxylate de méthyle (à 98%). Le mélange réactionnel est chauffé à 55°C sous agitation pendant 3 heures, puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par élution sur silice.

113,2 g d'huile jaune sont obtenus.

30 Rendement : 87%

RMN ¹H (CDCl₃) :

9.74 (1H,s) ; 7.06 (4H,m); 5.55 (1H,s); 3.88 (3H,s);

3.84 (3H,s) ;

- 6-Fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle :

250 ml de dowtherm-A sont portés à reflux (environ 235°C) sous atmosphère d'azote. Puis 41 g (0.16M) d'acide 2-(4-fluorophénylamino)-but-2-ènedioïque diméthyle ester sont introduits goutte à goutte. Le méthanol formé est
5 séparé. Le reflux est maintenu 10 mn après la fin d'introduction. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à environ 50°C puis additionné de 250 ml d'éther de pétrole : un solide précipite. Il est essoré, lavé trois fois à l'éther de pétrole puis séché sous pression réduite.

27,4 g de solide beige sont obtenus. Un deuxième jet est obtenu en
10 évaporant sous pression réduite l'éther de pétrole et le méthanol résiduel du milieu réactionnel que l'on chauffe de nouveau à 240° C pendant 30 mn. Après refroidissement et dilution à l'éther de pétrole (2 volumes, le précipité obtenu est traité comme précédemment pour obtenir 2,6 g de solide. Les deux jets sont
15 réunis, lavés à chaud par 400 ml de butanol. Après essorage et séchage sous pression réduite : 26,3 g de solide.

Rendement : 73%

Pf : >250 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆) :

20 12.2 (1H,s) ;7,9 (1H,m); 7,7 (1H,m);7, 5 (1H,m); 3,85 (3H,s)

- 4-Ethoxy-6-fluoro-quinoléin-2-carboxylate de méthyle :

Dans 80 ml de DMF, sont introduits : 8,0g (0,036 M) de 6-Fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle et 15,0 g (0,108 M) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est agité 1 h à 50°C. Après addition de 3,0 ml (0,037M) de iodoéthane et 12 heures de chauffage à 50°C, le milieu réactionnel est versé dans 400 ml d'eau déminéralisée. Un solide marron précipite. Le solide est filtré, lavé abondamment à l'eau puis à l'éther isopropylique et enfin séché sous vide à 40°C.

30 5,54 g de solide brun sont obtenus.

Rendement : 61%

Pf= 149°C

RMN ^1H (DMSO-d₆) :

8,35 (1H,m) ;7,9 (2H,m,); 7, 7 (1H,m,);
4,6 (2H,q) ; 4.2 (3H,s) ; 1,75 (3H,t)

5 - Acide 4-éthoxy-6-fluoro-quinolin-2-carboxylique (1):

Une suspension de 14,0 g (0,056 M) de 4-Ethoxyl-6-fluoro-2-quinoléinecarboxylate de méthyle dans 100ml d'une solution contenant 2,32 g (0.056 M) d'hydroxyde de sodium (à 97%) dans 100 ml de méthanol et 100 ml d'eau déminéralisée est chauffée au reflux pendant 5 heures. La solution 10 devenue limpide est refroidie puis acidifiée à pH = 1 par une solution d'acide chlorhydrique 6N.

Le milieu réactionnel est ensuite versé dans 700 ml d'un mélange glace eau. Le précipité formé est agité pendant encore 1h, filtré, lavé à l'eau déminéralisée jusqu'à neutralité du filtrat, puis à l'éther isopropylique et enfin, 15 séché sous vide.

11,66 g de solide blanc sont obtenus.

Rendement : 88%

Pf = 207°C

20 RMN ^1H (DMSO-d₆) :

8 (1H,m) ;7.65(2H,m); 7,42 (1H,s);4.27 (2H,q) ;1.39 (3H,t)

A titre d'exemples, les composés suivants sont préparés selon le mode opératoire de l'exemple 1 :

25

(2) : Acide 4-(4-Bromo-2-fluoro-benzyloxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique

Pf = > 250°C

RMN ^1H (DMSO-d₆) :

8,5-7,7 (7H,m) ;5,75(2H,s);

30

(3) : Acide 4-(Benzothiazol-2-ylmethoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique

Pf => 250°C

RMN ^1H (DMSO-d₆) :

8,15-7,3 (8H,m) ;5,85 (2H,s);

(4) : Acide 4-(4-Bromo-2-fluoro-benzyloxy)-6-methoxy-quinoline-2-carboxylique, sel de sodium

Pf => 250°C

5 RMN ^1H (DMSO-d₆) :

$^2\text{8,3}$ (1H,m), $7,85$ - $7,45$ (6H,m); $5,55$ (2H,s); 4 (3H,s)

(5) : Acide 4-((E)-4-[(2-carboxy-6-fluoro-4-quinolinyl)oxy]-2-butenyl}oxy)-6-fluoro-2- quinolinecarboxylique

10 Pf => 250°C

RMN ^1H (TFA) :

$9,07$ - $8,57$ (8H,m), $7,06$ (2H,s); $6,11$ (4H,s);

(6) : Acide 6-Fluoro-4-(3-méthyl-but-2-enyloxy)-quinoline-2-carboxylique

Pf => 250°C

15 RMN ^1H (DMSO-d₆) :

$8,5$ (1Hm) $7,86$ (3H,m), $5,8$ (1Hm) $5,08$ (1H,s); $5,05$ (1H,s); $2,02$ (6Hs)

(7) : Acide 4-(2'-Cyano-biphényl-4-ylmethoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique

20 Pf => 250°C

RMN ^1H (DMSO-d₆) :

$8,35$ (1Hm) $7,99$ - $7,34$ (12H,m), $5,57$ (2Hs)

Acide 4-éthoxy-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique

Pf = 205°C

25 RMN ^1H (DMSO-d₆) :

$8,01$ (1Hm) $7,69$ - $7,42$ (3H,m), $4,27$ (2Hq), $1,40$ (3Ht)

Exemple 2 : Acide 4-allyloxy-6-fluoro quinolin-2-carboxylique

- Acide 4-allyloxy-6-fluoro quinolin-2-carboxylique méthyl ester :

Dans un récipient, sont ajoutés respectivement 374 mg (2.7 mM) de 5 carbonate de potassium puis une solution de 199,95 mg (0.904 mM) de 6-Fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle dissout à chaud dans 4 ml de diméthylformamide. Après avoir été chauffé à 50°C sous agitation pendant une heure, le milieu réactionnel est additionné de 109,36 (0.904 mM) de bromure d'allyle. L'agitation est maintenue 4 heures à 50°C puis 8 heures à température ambiante. Le milieu est dilué par 20 ml d'eau déminéralisée. Un solide précipite sous agitation. Il est filtré, lavé à l'eau déminéralisée puis séché.

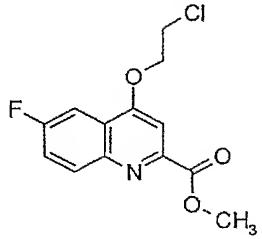
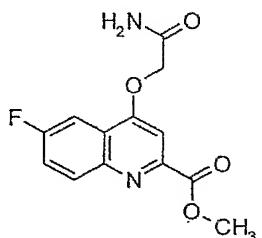
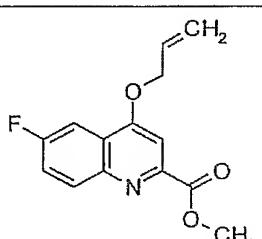
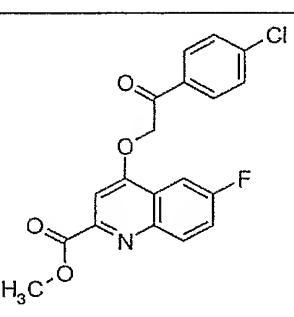
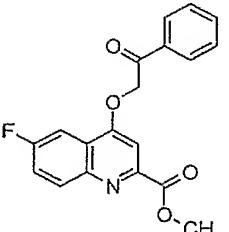
- Acide 4-allyloxy-6-fluoro quinolin-2-carboxylique :

L'ester précédent est hydrolysé par un équivalent de lessive de soude normale additionné d'un volume égal de méthanol, pendant une heure à 60°C. Le milieu réactionnel est ensuite repris par 15 ml d'eau déminéralisée, lavé 2 fois à l'acétate d'éthyle, acidifié avec une solution normale d'acide chlorhydrique puis extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis concentrées sous pression réduite.

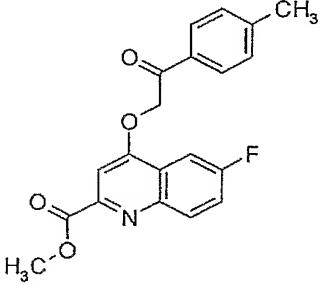
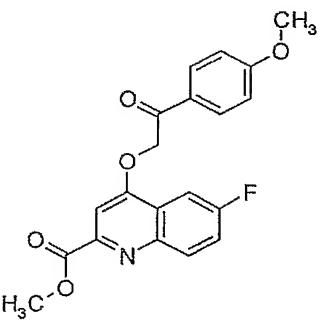
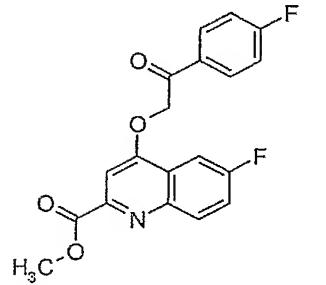
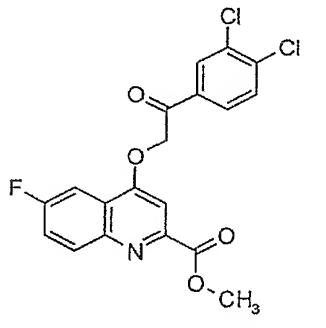
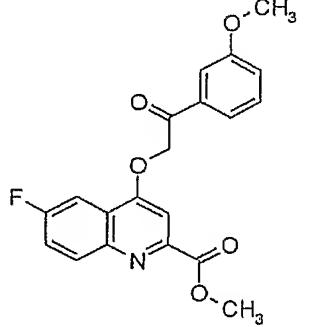
Le solide obtenu est analysé.

A titre d'exemples, les composés suivants sont préparés selon le mode opératoire de l'exemple 2 :

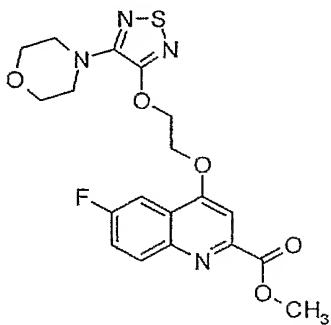
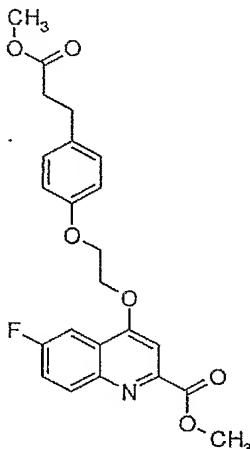
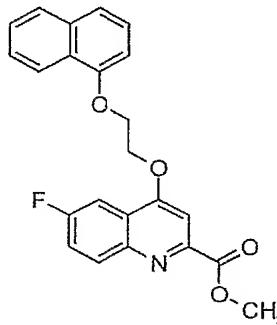
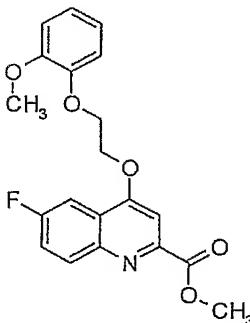
Composé	Structure	Masse théorique	Masse trouvée
8		260,2	260,1

9		283,7	283,9
10		278,2	278,9
11		261,3	261,9
12		373,8	373,9
13		339,3	340

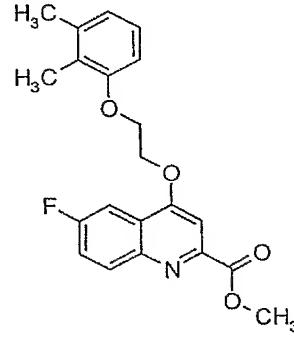
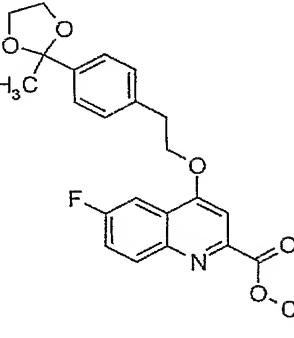
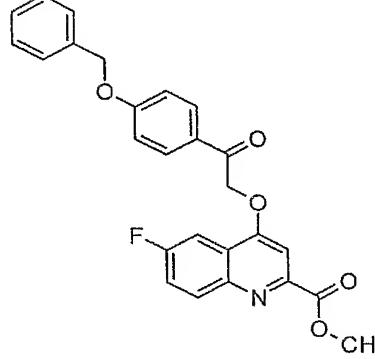
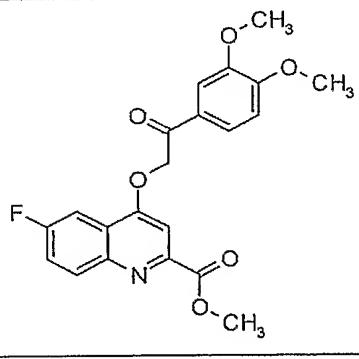
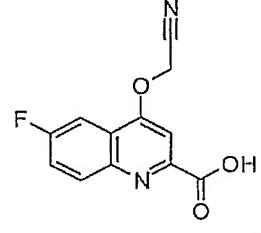
14		359,3	360
15		325,3	326
16		341,3	342
17		415,4	416

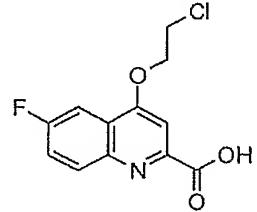
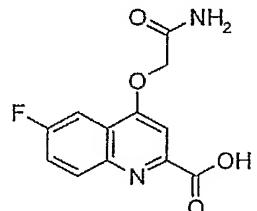
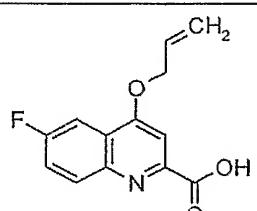
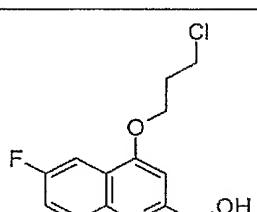
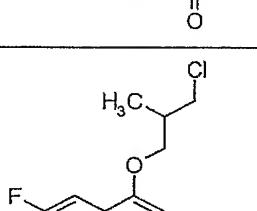
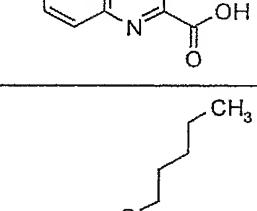
18		353,4	354
19		369,4	370
20		357,3	358
21		408,2	407,9
22		369,4	370

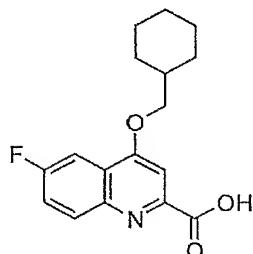
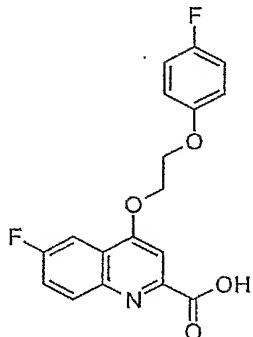
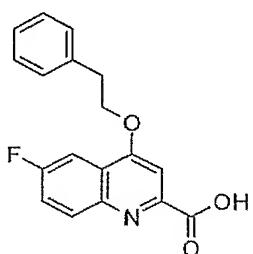
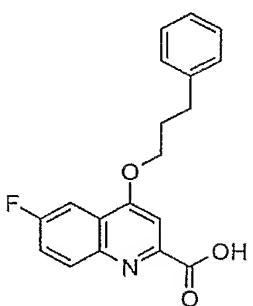
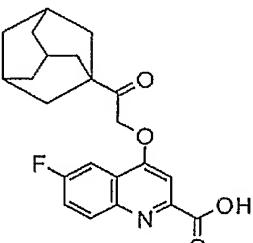
23		403,8	404
24		359,3	360
25		401,4	402
26		366,4	368

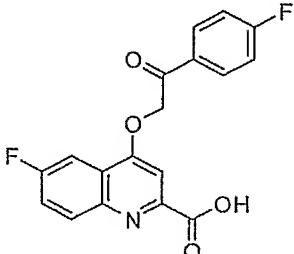
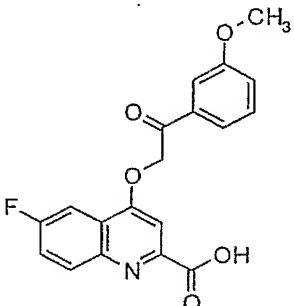
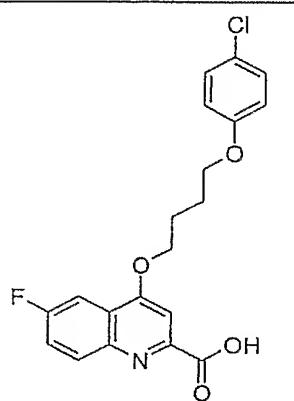
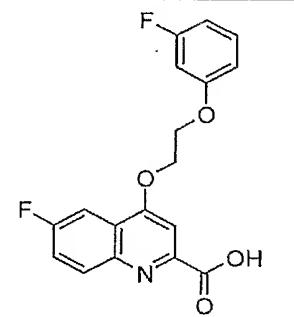
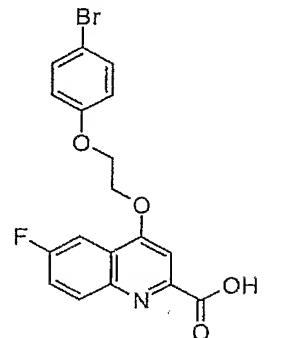
27		434,4	435
28		427,4	428
29		391,4	392
30		371,4	372

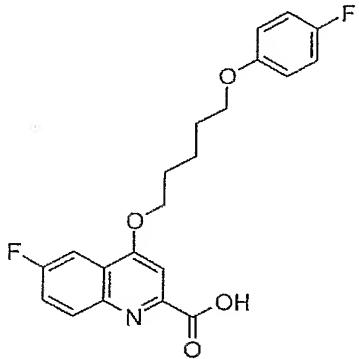
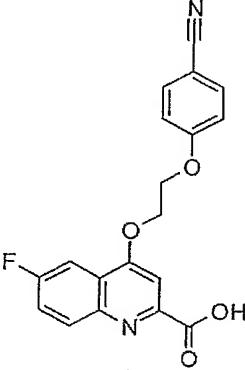
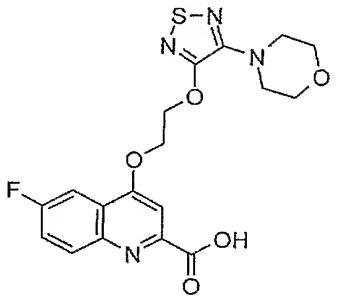
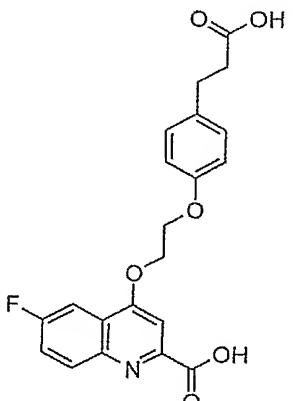
31		445,5	446
32		391,4	392
33		394,4	395
34		411,4	412

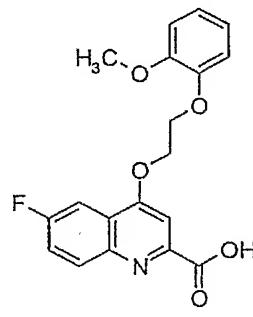
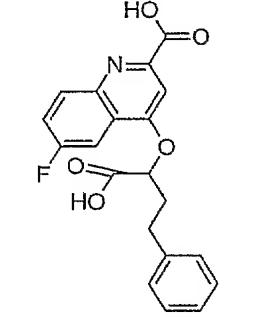
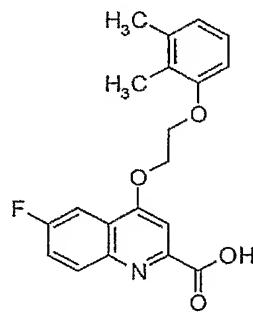
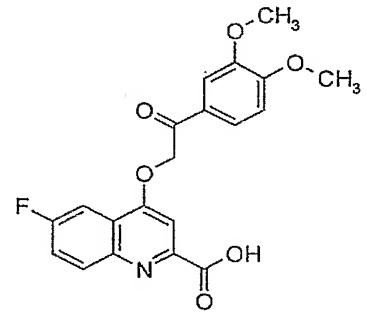
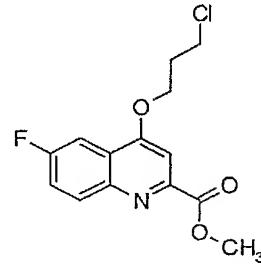
35		369,4	370
36		411,4	412
37		445,5	446
38		399,4	400
39		246,2	245

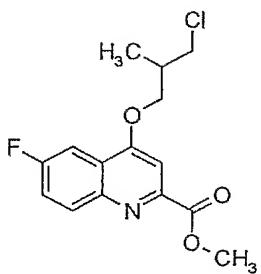
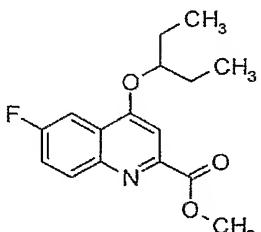
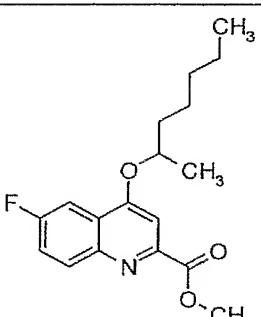
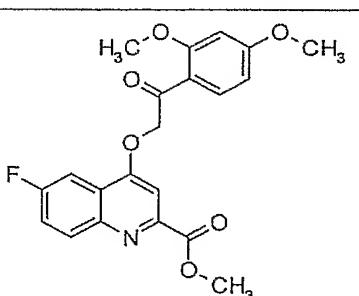
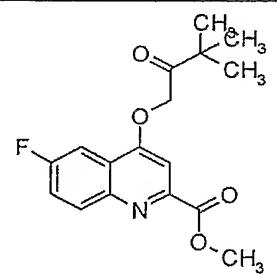
40		269,7	268
41		264,2	263
42		247,2	246,1
43		283,7	282
44		297,7	296
45		277,3	

46		303,3	302,1
47		345,3	344
48		311,3	310
49		325,3	324
50		383,4	382,1

51		343,3	342
52		355,3	354
53		389,8	388
54		345,3	344
55		406,2	406

56		387,4	386
57		352,3	351
58		420,4	419,1
59		399,4	398

60		357,3	356
61		369,4	368
62		355,4	354,1
63		385,4	384
64		297,7	

65		311,7	
66		291,3	
67		319,4	
68		399,4	
69		319,3	

70		355,4	
----	--	-------	--

TEST DE SECRETION D'INSULINE

Selon la méthode décrite dans *Endocrinology*, 1992 vol.130 (1) pp. 167-178

5

COMPOSE	STRUCTURE	C	Sec INS.
1		10^{-5} M	172%
63		10^{-5} M	192%
64		10^{-5} M	179%

65		10^{-5} M	161%
----	--	-------------	------

C correspond à la concentration en composé selon l'invention testé
Sec INS. correspond au pourcentage de sécrétion d'insuline.

5

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIDIABETIQUE CHEZ LE RAT NOSTZ

L'activité antidiabétique des composés de formule (I) par voie orale sur un modèle expérimental de diabète non insulinodépendant, induit chez le rat par la Streptozotocine a été déterminée comme suit.

Le modèle de diabète, non insulinodépendant, est obtenu chez le rat par une injection néonatale (le jour de la naissance) de Streptozotocine.

Les rats diabétiques utilisés sont âgés de 8 semaines. La stabulation des animaux est réalisée, du jour de leur naissance au jour de l'expérimentation, dans une animalerie à température régulée de 21 à 22°C et soumise à un cycle fixe de lumière (de 7 à 19 h) et d'obscurité (de 19 à 7 h). Leur alimentation a consisté en un régime d'entretien, eau et nourriture ont été fournies «ab libitum», à l'exception du jeûne de 2 heures précédent les tests où la nourriture est retirée (état post-absorptif).

Les rats sont traités par voie orale pendant un (J1) ou quatre (J4) jours avec le produit à tester. Deux heures après la dernière administration du produit et 30 minutes après anesthésie des animaux au Pentobarbital sodique (Nembutal®), un prélèvement sanguin de 300 µL est effectué à l'extrémité de la queue.

A titre d'exemple, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus.

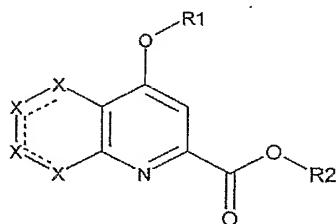
Ces résultats illustrent l'efficacité des composés mentionnés à abaisser la glycémie chez les animaux diabétiques. Ces résultats sont exprimés en

pourcentage d'évolution de la glycémie à J4 (nombre de jours de traitement) par rapport à J0 (avant le traitement).

TEST IN-VIVO (Rat N0 STZ)		
REFERENCE	STRUCTURE	Baisse de glycémie en % à 200mg/kg
1		-27
5		-17
6		- 10

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un dérivé de formule générale (I) pour la préparation d'un médicament pour prévenir et/ou traiter les pathologies associées à une
5 hyperglycémie :



(I)

dans laquelle :

X représente indépendamment les uns des autres

10 -un atome de carbone, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi : Alkyle, Alkényle, Alkynyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, Aryle, -AlkyleAryle, -Hétéroaryle, -CN, Halogène, -OAryle, -OHétéroaryle, Cycloalkyle, Hétérocyclyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)OAryle,
15 -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 , ou 2 atomes de carbone adjacents peuvent former un cycle aromatique fusionné au noyau aryle, ou
- un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;

20 R1 et R2, identiques ou différents représentent indépendamment un groupement choisi parmi :

- Hydrogène,
- Alkyle, Alkényle, Alkynyle, chacun éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -OAryle, -OHétéroaryle, -OHétérocycloalkyle, Cycloalkyle, Hétéro-
25 cycloalkyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)OAryle, -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ;

où :

Aryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi : -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -OAlkyle,

-Alkyle-C(=O)OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OH, -OAlkyleAryle, Hétérocycloalkyle, -NRR', -OH, -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; -OAryle, perhaloalkyle, -COOH, COOR ;

Hétéroaryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Halogène, -COOH, -COOR, Hétérocycloalkyle ;

Hétérocycloalkyle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs Alkyle, = O ;

- Cycloalkyle ou Hétérocycloalkyle, chacun éventuellement et indépendamment substitué par Alkyle, Alkoxy ;

10 - Aryle ou Hétéroaryle, chacun éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OAlkyle, -OAlkyleAryle, Hétérocycloalkyle ; -NRR', -OH, -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; -OAryle, perhaloalkyle, -COOH, COOR ;

15 R et R' sont choisis parmi H, Alkyle ;

---- représente une simple ou une double liaison ; ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

20 2. Utilisation selon la revendication 1, pour laquelle dans la formule (I) chacun des X représente un atome de carbone, éventuellement substitué par un atome d'halogène.

25 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle le carbone en position 6 du cycle quinoline est substitué par un atome d'halogène.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle l'Halogène substituant de X est un atome de fluor.

30 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R1 et/ou R2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical -Alkyle, -Alkényle, -Alkynyle, éventuellement substitués par -CN, Halogène, -OAryle, -OHétéroaryle, Cycloalkyle, -Hétérocycloalkyle, -COOH,

-C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', biAryle ou -Aryle, où

Aryle est éventuellement substitué par -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -OAlkyle, -Alkyl—C(=O)OAlkyle, -AlkyleCOOH, -OAlkyleAryle, Hétérocycloalkyle.

5

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R1 représente -Alkyle, -Alkényle, -Alkynyle, -Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -AlkyleAryle, -Aryle, -Hétéroaryle, éventuellement substitués, tels que définis dans l'une quelconque des revendications précédentes.

10

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R1 représente -Alkyle ou -Alkényle, éventuellement substitués tels que définis dans l'une quelconque des revendications précédentes.

15

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R1 représente -Alkyle, éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : -CN, Aryle, Hétérocycloalkyle, Biaryle, Halogène, -C(=O)-Aryle, -O Aryle, -C(=O)-Alkyle, Cycloalkyle, -C(=O)-Alkyle, -COOH, -OHétéroaryle, -C(=O)NRR', -C(=O)Cycloalkyle, -OHétérocycloalkyle ;

20

où

Aryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs Halogène, -CN, -OAlkyleAryle, -Aryle, -Alkyle, -OAlkyle, Hétérocycloalkyle, -Alkyle-C(=O)-OH, -Alkyle-C(=O)OAlkyle ;

25

Hétéroaryle est éventuellement substitué par Hétérocycloalkyle, Halogène, -COOH.

Hétérocycloalkyle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi =O, Alkyle.

30

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R1 représente -Alkyle ou -Alkényle, où le carbone en α de l'atome d'oxygène est substitué par -COOH, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR',

où -Alkyle, -Aryle, sont éventuellement substitués comme dans l'une quelconque des revendications précédentes, et RR' sont définis comme dans l'une quelconque des revendications précédentes.

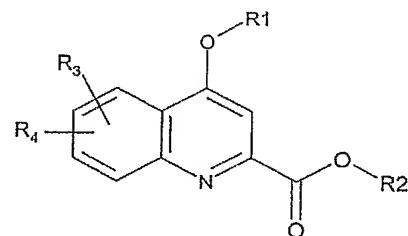
5 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R1 représente -Alkyle ou -Alkényle, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi Halogène, -OHétéroaryle ou -C(=O)Aryle, où Aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs -OAlkyle et Hétéroaryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs -COOH, 10 Halogène.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R2 représente un atome d'hydrogène ou groupe Alkyle.

15 12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R2 représente un radical méthyle.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle R et R' représentent un atome d'hydrogène ou radical méthyle ou éthyle.

20 14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle les composés de formule (I) sont représentés par la formule générale (II) suivante :



25 dans laquelle R1, R2 sont définis comme dans l'une quelconque des revendications précédentes ;

R3 et R4, identiques ou différents, représentent indépendamment les groupements choisis parmi Alkyle, Alkényle, Alkynyle, Cycloalkyle, 30 Hétérocycloalkyle, Aryle, -AlkyleAryle, -Hétéroaryle, -CN, Halogène, -O Aryle,

-OHétéroarylé, Cycloalkyle, Hétérocyclyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, , -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; ou

R3 et R4 peuvent aussi former ensemble un hétérocycle adjacent au cycle phényle

ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

15. Utilisation selon la revendication 14 pour laquelle R3 et R4 représentent
10 H, -OAlkyle et/ou un atome d'halogène ou R3 et R4 forment ensemble un hétérocycle adjacent au cycle phényle.

16. Utilisation selon la revendication 14 ou 15 pour laquelle R3 et R4 représentent le cycle -O-(CH₂)_n-O-, n étant un entier allant de 1 à 4.

15 17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 17 pour laquelle R3 et R4 représentent respectivement un atome de fluor en position 6 et un atome d'hydrogène.

20 18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle les composés de formule générale (I) sont choisis parmi :

4-(1,3-benzothiazol-2-ylméthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

4-éthoxy-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

25 4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-méthoxyquinoline-2-carboxylate de méthyle

6-fluoro-4-[(3-méthylbut-2-en-1-yl)oxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle

4-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

4-(cyanométhoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

4-(2-chloroéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

30 4-(2-amino-2-oxoéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

4-(allyloxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

6-fluoro-4-(pentyloxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle

4-[2-(4-chlorophényl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle

6-fluoro-4-(2-oxo-2-phényléthoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle

6-fluoro-4-[2-(4-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(2-phényléthoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(2-phénoxyéthoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(3-phénylpropoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
5 4-(2-biphényl-4-yl-2-oxoéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(4-méthylphényle)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(4-méthoxyphényle)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(1-adamantyl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(4-fluorophényle)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
10 4-[2-(3,4-dichlorophényle)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(3-méthoxyphényle)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[4-(4-chlorophénoxy)butoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(3-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
15 4-[2-(4-bromophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-{[5-(4-fluorophénoxy)pentyl]oxy}quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(4-cyanophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-{2-[(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]éthoxy} quinoline-2-
carboxylate de méthyle
20 6-fluoro-4-{2-[4-(3-méthoxy-3-oxopropyl)phénoxy]éthoxy} quinoline-2-carboxylate
de méthyle
6-fluoro-4-[2-(1-naphthyloxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-{2-[2-(benzyloxy)phényle]-2-oxoéthoxy}-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de
25 méthyle
6-fluoro-4-[2-(2-naphthyloxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-
carboxylate de méthyle
4-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de
30 méthyle
4-[2-(2,3-diméthylphénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-{2-[4-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)phényle]éthoxy} quinoline-2-
carboxylate de méthyle

4-[2-[4-(benzyloxy)phényl]-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(3,4-diméthoxyphénol)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
5 4-(3-chloropropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(3-chloro-2-méthylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
4-(1-éthylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-[(1-méthylhexyl)oxy]quinoline-2-carboxylate de méthyle
4-[2-(2,4-diméthoxyphénol)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
10 4-(3,3-diméthyl-2-oxobutoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate de méthyle
6-fluoro-4-(3-phénoxypropoxy)quinoline-2-carboxylate de méthyle
Acide 4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(1,3-benzothiazol-2-ylméthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
15 Acide 4-éthoxy-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4,4'-[*(2E)*-but-2-ene-1,4-diylbis(oxy)]bis(6-fluoroquinoline-2-carboxylique)
Acide 6-fluoro-4-[(3-méthylbut-2-en-1-yl)oxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
4-[(4-bromo-2-fluorobenzyl)oxy]-6-méthoxyquinoline-2-carboxylate de sodium
20 20 Acide 4-(cyanométhoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(2-chloroéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(2-amino-2-oxoéthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(allyloxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-(3-chloropropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
25 25 Acide 4-(3-chloro-2-méthylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-(pentyloxy)quinoline-2-carboxylique
Acide 4-(cyclohexylméthoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-[2-(4-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-(2-phényléthoxy)quinoline-2-carboxylique
30 30 Acide 6-fluoro-4-(3-phénylpropoxy)quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(1-adamantyl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-[2-(4-fluorophénol)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-[2-(3-méthoxyphénol)-2-oxoéthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[4-(4-chlorophénoxy)butoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique

Acide 6-fluoro-4-[2-(3-fluorophénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(4-bromophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-{[5-(4-fluorophénoxy)pentyl]oxy}quinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(4-cyanophénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
5 Acide 6-fluoro-4-{2-[(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]éthoxy} quinoline-2-carboxylique
Acide 4-{2-[4-(2-carboxyethyl)phénoxy]éthoxy}-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 6-fluoro-4-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthoxy]quinoline-2-carboxylique
Acide 4-(1-carboxy-3-phénylpropoxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
10 Acide 4-[2-(2,3-diméthylphénoxy)éthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
Acide 4-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-2-oxoéthoxy]-6-fluoroquinoline-2-carboxylique

ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

15

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle les composés de formule générale (I) sont choisis parmi :

- Acide 4-(4-bromo-2-fluoro-benzyloxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- 20 - Acide 4-(benzothiazol-2-ylméthoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- Acide 4-éthoxy-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- Acide 4-(4-bromo-2-fluoro-benzyloxy)-6-méthoxy-quinoline-2-carboxylique (sel de sodium)
- Acide 4-((E)-4-[(2-carboxy-6-fluoro-4-quinolinyl)oxy]-2-butényl)oxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylique
- 25 - Acide 6-fluoro-4-(3-méthyl-but-2-enyloxy)-quinoline-2-carboxylique
- Acide 4-(2'-cyano-biphényl-4-ylméthoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- Acide 4-[2-(3,4-Diméthoxy-phenyl)-2-oxo-ethoxy]-6-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- 30 - 4-(3-Chloro-propoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Chloro-2-méthyl-propoxy)-6-fluoro-quinoline-2-carboxylate de méthyle

ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour
5 laquelle ladite composition pharmaceutique convient au traitement du diabète.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour
laquelle ladite composition pharmaceutique convient au traitement du diabète de
type II.

10

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour
laquelle la composition pharmaceutique convient au traitement de maladies
choisies parmi la dyslipidémie, l'obésité.

15

23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour
laquelle la composition pharmaceutique convient au traitement de maladies
choisies parmi les complications microvasculaires et macrovasculaires liées au
diabète.

20

24. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour
laquelle lesdites complications incluent l'hypertension artérielle, l'athérosclérose,
les processus inflammatoires, la microangiopathie, la macroangiopathie, les
rétinopathies et les neuropathies.

25

25. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour
laquelle la composition pharmaceutique convient à la réduction de
l'hyperglycémie.

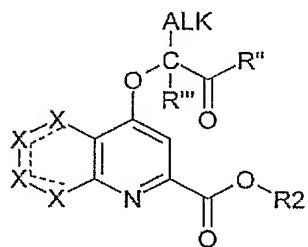
30

26. Composés de formule générale (I) tels que définis dans l'une
quelconque des revendications précédentes pour laquelle
R1 représente -Alkyle où le carbone en α de l'atome d'oxygène est substitué par
-COOH, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle,

-C(=O)NRR', où -Alkyle et/ou -Aryle sont éventuellement substitués tels que définis comme dans l'une quelconque des revendications précédentes, ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

5

27. Composés selon la revendication 26 représentés par la formule générale (III) :



(III)

où

10 X, R2, R, R' — sont définis comme dans l'une quelconque des revendications précédentes,
ALK représente un radical -Alkyle ou -Alkenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -OAryle, -OHétéroaryle, -OHétérocycloalkyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle,
15 -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ;

R'' est choisi parmi -OH, -Alkyle, -Aryle, -Cycloalkyle, -OAlkyle, -NRR', où :

20 Alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -OAryle, -OHétéroaryle, -OHétérocycloalkyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ;
25 Aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi : -CN, Halogène, Aryle, Alkyle, -OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OAlkyle, -Alkyle-C(=O)OH, -OAlkyleAryle, Hétérocycloalkyle, -NRR', -OH, -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ; -OAryle, perhaloalkyle, -COOH, COOR ;

Hétéroaryle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Halogène, -COOH, Hétérocycloalkyle ;

Hétérocycloalkyle est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs Alkyle, = O ;

5

R''' est H, -Alkyle ou -Alkényle éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : -CN, Halogène, -Aryle, -biAryle, -O Aryle, -OHétéroaryle, -OHétérrocycloalkyle, Cycloalkyle, Hétérocycloalkyle, -CO₂H, -C(=O)Alkyle, -C(=O)Aryle, -C(=O)Cycloalkyle, -C(=O)OAlkyle, -C(=O)NRR', -OH, -OAlkyle, 10 -OAlkyleAryle, -C(=O)O Aryle, -NRR', -S(O)_pR où p représente 0, 1 ou 2 ;

ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

15

28. Composés selon la revendication 26 ou 27, pour lesquels

R " représente -OH, Alkyle, Aryle, Cycloalkyle, -OAlkyle, -NRR' où

Aryle est éventuellement substitué par -O-AlkyleAryle, -OAlkyle, Alkyle, Aryle, Halogène ;

ALK représente Alkyle éventuellement substitué par Aryle ;

20 R''' représente H ;

X représentent chacun un atome de carbone, éventuellement substitué par un atome d'halogène,

R2 représente H ou un radical Alkyle,

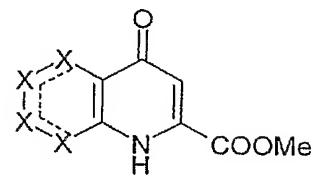
R, R' représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

25

29. Composés selon l'une quelconque des revendications 26 à 28 pour lesquels X représente un atome de carbone éventuellement substitué en position 6 du cycle quinoline par un atome de fluor.

30

30. Procédé de préparation des composés de formule (I) ou (III) définis selon l'une quelconques des revendications 26 à 29 comprenant l'étape consistant à faire réagir le composé (3) :



(3)

dans laquelle X, —— sont définis comme dans l'une quelconque des revendications précédentes,

- 5 avec un composé de formule R1-Hal où Hal représente un atome d'halogène, et R1 est défini comme dans l'une quelconque des revendications 26 à 29 dans un solvant organique approprié, en milieu alcalin, à température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant, et éventuellement l'étape consistant à saponifier le produit obtenu, dans un solvant alcoolique, en
10 présence d'une base, puis éventuellement ; l'étape consistant à estérifier le produit obtenu avec un alcool correspondant de formule R2-OH, où R2 est défini comme dans l'une quelconque des revendications précédentes, dans un solvant alcoolique, en milieu acide.

- 15 31. Procédé selon la revendication 30 comprenant l'étape consistant à isoler le produit obtenu.

- 20 32. Compositions pharmaceutiques comprenant à titre d'ingrédient actif au moins un dérivé de formule générale I ou III tel que défini dans l'une quelconque des revendications 26 à 29.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

INV

DB 113 © W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		REF 03P0409	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 15402	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés acides de quinoline et leurs applications en thérapeutique.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		MOINET	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	15, rue Lamartine	
	Code postal et ville	91400 ORSAY	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		CORREC	
Prénoms		Jean Claude	
Adresse	Rue	22, rue Sainte Radegonde	
	Code postal et ville	78100 SAINT-GERMAIN-EN-LAYE	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		AREELLOT DE VACQUEUR	
Prénoms		Annick	
Adresse	Rue	27 Rue des Tiers	
	Code postal et ville	91640 FONTENAY LES BRIIS	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 19 janvier 2004	
<p>B. DOMENEGO n° 00-0500</p>			



dp

PCN/EP2004/013662

